

Universidade de Lisboa
Faculdade de Farmácia



Plantas e Produtos Vegetais no Tratamento da Psoríase

Inês Isabel Bandarra Ferreira

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

2019

Universidade de Lisboa
Faculdade de Farmácia



Plantas e Produtos Vegetais no Tratamento da Psoríase

Inês Isabel Bandarra Ferreira

**Monografia de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas apresentada à
Universidade de Lisboa através da Faculdade de Farmácia**

Orientadora: Professora Doutora Rita Maria O. T. S. Serrano.

2019

Resumo

A psoríase é uma doença crónica que afeta, aproximadamente, 2 a 3% da população mundial. A sua etiologia é multifatorial resultante da interação entre fatores genéticos, imunológicos e ambientais.

Esta doença é caracterizada pelo aparecimento de placas avermelhadas e escamosas na pele, que resultam de uma elevada proliferação e anormal diferenciação de queratinócitos. As lesões variam na sua extensão e gravidade podendo, em casos mais graves, estar presentes em áreas extensas do corpo, afetar as articulações e levar ao aparecimento de outras comorbilidades. Estes fatores representam assim, um impacto negativo no bem-estar e qualidade de vida das pessoas com a doença.

A sua terapêutica convencional consiste na utilização crónica de agentes tópicos, sistémicos e biológicos com acentuados efeitos nefastos para a saúde o que, muitas vezes, leva os doentes a uma baixa adesão à terapêutica, o que constitui um impedimento ao sucesso da mesma.

Atualmente existe um maior interesse, por parte da população em geral, na procura e utilização de recursos naturais com ação terapêutica que sejam não só eficazes, como possibilitem uma utilização a longo prazo mais segura. Além disso, fatores como o alto custo dos medicamentos sintéticos e a dificuldade no acesso à assistência médica contribuem também para esta tendência.

Os produtos à base de plantas e produtos vegetais são utilizados desde a antiguidade, em todo o mundo, no tratamento de diversas patologias, entre as quais as doenças dermatológicas.

Um número crescente de estudos têm vindo a ser desenvolvidos, nos últimos anos, em consequência do potencial terapêutico que algumas dessas plantas e produtos vegetais evidenciaram ter. No entanto, ainda são escassos os estudos clínicos e toxicológicos que avaliem, com clareza, a sua eficácia e segurança.

É por este motivo, de extrema importância, a realização de mais investigação e ensaios clínicos devidamente controlados que permitam aferir rigorosamente o real valor desta terapêutica.

Neste artigo de revisão bibliográfica serão identificadas dez espécies de plantas e produtos vegetais com potenciais benefícios na terapêutica tópica da psoríase. Estas espécies serão analisadas, de acordo com os estudos já publicados, pelas suas características, mecanismos de ação, eficácia e possíveis efeitos adversos.

Palavras- chave: Psoríase; Plantas Medicinais; Fitoterapia; Plantas terapêuticas; Tratamento Tópico

Abstract

Psoriasis is a chronic disease that affects, approximately, 2-3% of the world's population. Its etiology is multifactorial resulting from the interaction between genetic, immunological and environmental factors.

This disease is characterized by the appearance of red and scaly skin patches resulting from high proliferation and abnormal differentiation of keratinocytes. Lesions differ in extent and severity and, in more severe cases, can cover large areas of the body, affecting the joints, and promote the emergence of comorbidities. These factors have a negative impact on people's well-being and their life quality.

The conventional therapy consists in long term use of topical, systemic and biological agents with severe adverse side effects for the health which often leads to poor therapy's adherence and success.

Nowadays, there is a growing public interest in the search for and use of natural resources with therapeutic action that are not only effective but also safer in the long term. Moreover, the high cost of synthetic drugs and the difficulty in accessing medical care also contribute to this trend.

Herbal products have been used around the world since ancient times in the treatment of various pathologies, including dermatological diseases.

Over the past few years, as a result of the therapeutic potential, some plants and herbal products have shown to have an increasing number of studies have been conducted. However, there is still a lack of clinical and toxicological studies that clearly assess its efficacy and safety.

For this reason, is extremely important to develop more investigation and clinical trials properly controlled, so as to accurately assess the real value of this therapy.

In this literature review will be identified ten species of plants and herbal products with potential benefits in the topical treatment of psoriasis. These species will be analyzed, according to studies already published, for their characteristics, action mechanisms, efficacy and adverse side effects.

Keywords: Psoriasis; Medicinal Plants; Phytotherapy; Therapeutic plants; Topical Treatment

Agradecimentos

Quero agradecer a todas as pessoas que me apoiaram nesta etapa da minha vida, de realização profissional e pessoal.

Aos meus pais,

Pelo seu apoio, motivação e amor incondicional;

Ao Rui,

Pela paciência, compreensão, força e incentivo nos momentos mais difíceis;

A todos os meus amigos e familiares,

Pelo extraordinário apoio e confiança que desde cedo depositaram em mim;

E por fim,

À Professora Doutora Rita Maria O. T. S. Serrano pela sua ajuda e disponibilidade prestada na elaboração deste trabalho.

A todos o meu profundo agradecimento.

Índice

Índice de Figuras	8
1 Introdução	9
2 Objetivos	10
3 Materiais e Métodos de Pesquisa	10
4 Etiologia	11
4.1 Fatores Genéticos	11
4.2 Fatores Ambientais	11
4.3 Fatores Imunológicos	11
5 Histopatologia	13
6 Abordagem Clínica	14
6.1 Psoríase em Placas ou Vulgar	14
6.2 Psoríase Inversa ou Flexural	14
6.3 Psoríase Gutata	15
6.4 Psoríase Pustulosa	15
6.5 Psoríase Eritrodérmica	16
6.6 Psoríase Ungueal	16
6.7 Psoríase Artropática	17
7 Comorbilidades	17
8 Terapêutica	17
8.1 Terapêutica Sistêmica Clássica	18
8.2 Agentes Biológicos	19
8.3 Terapêutica Tópica	19
8.4 Fototerapia	20
9 Plantas e Produtos Vegetais	21
9.1 <i>Aloe vera</i> (L.)	22
9.2 <i>Capsicum frutescens</i> L.	24
9.3 <i>Centella asiatica</i> (L.)	25
9.4 <i>Colchicum autumnale</i> L.	26
9.5 <i>Curcuma longa</i> L.	27
9.6 <i>Hypericum perforatum</i> L.	29
9.7 <i>Indigo Naturalis</i>	30
9.8 <i>Mahonia aquifolium</i> (Pursh) Nutt.	31
9.9 <i>Nigella sativa</i> L.	33

9.10	<i>Persea americana</i> Mill.	34
10	Considerações Finais.....	35
11	Perspetivas Futuras.....	35
12	Referências Bibliográficas	37

Índice de Figuras

Figura 1- Imunopatogénese da Psoríase (5)	12
Figura 2- Alterações histopatológicas na Psoríase (5)	13
Figura 3- Psoríase em placas ou vulgar (5)	14
Figura 4- Psoríase Flexural (9).....	14
Figura 5- Psoríase Gutata (3)(13).....	15
Figura 6- Psoríase Pustulosa (9)(9)(5)	15
Figura 7- Psoríase Eritrodérmica (13)	16
Figura 8- Psoríase Ungueal (5).....	16
Figura 9- Psoríase Artropática (5)	17
Figura 10- Resumo da Terapêutica convencional na Psoríase (13)	21
Figura 11- Aloe vera (L.) (26).....	22
Figura 12- Acemanano (27)	23
Figura 13- Ácido salicílico (28)	23
Figura 14- Capsicum frutescens L. (34).....	24
Figura 15- Capsaicina (14).....	24
Figura 16- Centella asiática (L.) (26)	25
Figura 17- Madecassol (14).....	25
Figura 18- Colchicum autumnale L.(26).....	26
Figura 19- Colchicina (14)	26
Figura 20- Curcuma longa L. (41)	27
Figura 21- Curcumina (14).....	28
Figura 22- Hypericum perforatum L. (26)	29
Figura 23- Hipericina (14).....	29
Figura 24- Pó de Indigo Natural (47)	30
Figura 25- Indirubina (48).....	30
Figura 26- Mahonia aquifolium (Pursh) Nutt.(26).....	31
Figura 27- Berberina (53).....	32
Figura 28- Berbamina (54).....	32
Figura 29- Nigella sativa L. (57).....	33
Figura 30- Timoquinona (58).....	33
Figura 31- Persea americana Mill (26).....	34

1 Introdução

A psoríase é uma doença inflamatória e crônica que se manifesta na pele e que afeta, aproximadamente, 2 a 3% da população mundial, no entanto a sua prevalência difere entre localizações geográficas e raças.(1)

A sua etiologia, apesar de ainda não estar totalmente esclarecida, está relacionada com um conjunto de interações entre fatores genéticos, imunológicos e ambientais.(1)

Esta patologia é caracterizada pelo aparecimento de placas de aspeto avermelhado e escamoso que podem ocorrer em qualquer parte do corpo, sendo mais comum o seu aparecimento nos cotovelos, joelhos e couro cabeludo.(1) Estas lesões surgem devido a uma hiperproliferação e diferenciação anormal de queratinócitos epidérmicos, e podem variar desde o aparecimento de algumas placas escamosas e espessas de cor avermelhadas até ao envolvimento generalizado da superfície corporal. Contudo, esta doença não está exclusivamente associada ao aparecimento de lesões na pele podendo afetar também as articulações e estar associada ao risco de desenvolvimento de comorbilidades. Estes fatores apresentam assim um impacto negativo no bem-estar físico e emocional dos doentes, diminuindo a sua qualidade de vida.(2)

Atualmente, para o tratamento desta doença estão instituídas várias terapêuticas convencionais que abrangem o uso de agentes tópicos, sistémicos, fototerapia e, mais recentemente, utilização de agentes biológicos, bem como a sua utilização combinada.(2)

No entanto, devido ao carácter crónico da doença a sua terapêutica necessita de ser continuada, sendo que esta apresenta não só uma eficácia limitada como a sua utilização deverá ser feita, idealmente, por um curto espaço de tempo. O seu uso prolongado está associado ao risco de aparecimento de efeitos adversos, tais como, atrofia cutânea, toxicidade (hepatotoxicidade, nefrotoxicidade, teratogenicidade), carcinogenicidade e ainda imunossupressão, o que poderá condicionar a continuidade do tratamento.(2)

Por outro lado, um tratamento a curto prazo muito frequentemente leva a um rápido reaparecimento dos sintomas cutâneos, o que mais uma vez reforça a extrema importância da utilização de novas abordagens de tratamento com menos efeitos adversos que possibilitem uma terapêutica a longo prazo, melhorando a qualidade de vida das pessoas com a doença.(2)

A procura e interesse por plantas e produtos vegetais tem tido um acentuado crescimento ao longo dos anos por parte da população que os considera eficazes, mais seguros, com menores custos associados e de mais fácil obtenção.(2)

A fitoterapia é utilizada desde a antiguidade para o tratamento e melhoria de vários tipos de doenças, entre as quais, os distúrbios inflamatórios da pele. Assim, nos últimos anos, alguns estudos têm vindo a ser desenvolvidos com base na evidência do potencial terapêutico que algumas plantas e produtos vegetais têm demonstrado.(3)

2 Objetivos

O objetivo desta monografia, no âmbito da fitoterapia, é efetuar uma revisão bibliográfica que incida na pesquisa e seleção de informação pertinente sobre o potencial terapêutico de plantas e produtos vegetais, no tratamento tópico da psoríase. Pretende-se ainda apresentar alguns dos estudos que, nos últimos anos, têm sido desenvolvidos e perspetivar a utilização deste tipo de produtos em tratamentos no futuro.

3 Materiais e Métodos de Pesquisa

Este trabalho sobre plantas e produtos vegetais usadas no tratamento tópico da psoríase obedeceu, primeiramente, a uma pesquisa de informação sobre o tema através de algumas das principais bases de dados científicas: PubMed, Google Scholar, Sciencedirect e Scielo.

Após esta pesquisa selecionaram-se os artigos científicos mais adequados nas mais conceituadas revistas no âmbito da Dermatologia, publicados até ao presente.

Os termos da pesquisa incluíram palavras-chave como: Psoríase, Plantas no tratamento da Psoríase, Produtos Vegetais no Tratamento da Psoríase, Terapêutica Tópica na Psoríase, Fitoterapia e Plantas com ação Terapêutica. As palavras-chave foram pesquisadas de forma individual ou de forma combinada.

Os critérios de inclusão abrangeram artigos que analisam plantas e produtos vegetais com ação no tratamento tópico da psoríase, por meio de estudos em animais ou humanos. Como critério de exclusão foram eliminados os tratamentos não administrados pela via tópica.

4 Etiologia

Embora a sua etiologia ainda não seja totalmente conhecida sabe-se que a origem da psoríase é multifatorial, resultante da combinação de fatores genéticos, ambientais e imunológicos.(4)

4.1 Fatores Genéticos

O aparecimento da psoríase está associado a uma forte componente genética. Estudos mostram um risco de 50% de desenvolvimento da doença quando os dois progenitores são afetados.(4)

Acredita-se que cerca de 40 *locus* estão associados à psoríase, sendo que a sua variabilidade tem implicações no fenótipo clínico da doença, no seu grau de gravidade, nas comorbilidades associadas, e ainda, no desenvolvimento da resposta ao tratamento.(5)

Um dos alelos mais bem estudados que apresenta uma correlação evidente com o aparecimento de psoríase é o alelo HLA-Cw6 do antígeno leucocitário humano (HLA), sendo o gene de suscetibilidade designado de *psoriasis susceptibility* (PSORS1), com localização no cromossoma 6p21.(6)(5)

A prevalência do alelo HLA-Cw6 em pacientes saudáveis varia entre 4% a 16% e em pacientes com psoríase entre 10,5% a 77,2%, dependendo da etnia da população.(4)(6) Este alelo está diretamente associado à psoríase tipo 1 que surge antes dos 40 anos de idade, em oposição à psoríase tipo II, que se manifesta após os 40 anos.(6) Este alelo codifica um complexo de histocompatibilidade envolvido na apresentação de péptidos próprios e não próprios às células T, tendo a capacidade de se ligar a auto-antígenos da psoríase como LL-37 e ADAMTSL5.(6)

4.2 Fatores Ambientais

Relativamente aos fatores ambientais que contribuem para o desenvolvimento da psoríase incluem-se as doenças infecciosas principalmente das vias respiratórias superiores, provocadas por *Streptococcus*, e infeção por HIV, a toma de alguns medicamentos como o lítio, anti-inflamatórios não esteróides, antimaláricos, betabloqueadores e inibidores da enzima conversora de angiotensina, bem como fatores como o stress físico e emocional, obesidade e tabagismo.(4)(5)(7)

A psoríase pode surgir ainda devido a outros fatores que comprometem a função de barreira da pele como traumas, queimaduras solares ou irritantes químicos, uma vez que estes fatores influenciam o processo inflamatório e proliferativo.(5)

4.3 Fatores Imunológicos

A complexidade da imunopatogénese da psoríase (Figura 1) resulta de uma desordem imunológica em que ocorrem importantes interações entre mecanismos inflamatórios e

imunológicos inatos, que levam ao recrutamento de células inflamatórias para a lesão psoriática. (8)(9)

Mais especificamente ocorre ativação de células dendríticas, que são as células responsáveis pela apresentação de antígenos às células B e T em circulação, sendo estabelecida uma “sinapse” entre os linfócitos T e as células dendríticas. Desta “sinapse” imunológica resulta a liberação de citocinas, como o fator de necrose tumoral alfa – $TNF\alpha$, o interferão gama - $INF\gamma$, e interleucinas como - IL-17, IL-20, IL-22, IL-23 e IL-12, entre outras, bem como quimiocinas e fatores de crescimento responsáveis pela proliferação de queratinócitos, angiogênese e recrutamento de mais células inflamatórias. (10)(2)

Também, o fator nuclear kappa B ($NF-\kappa B$) é um fator de transcrição essencial na psoríase, intervindo na proliferação, diferenciação e apoptose das células. Assim, um desequilíbrio das proteínas $NF-\kappa B$ demonstrou causar diferenciação e hiperproliferação nas lesões psoriáticas, e não nas células normais. (2)

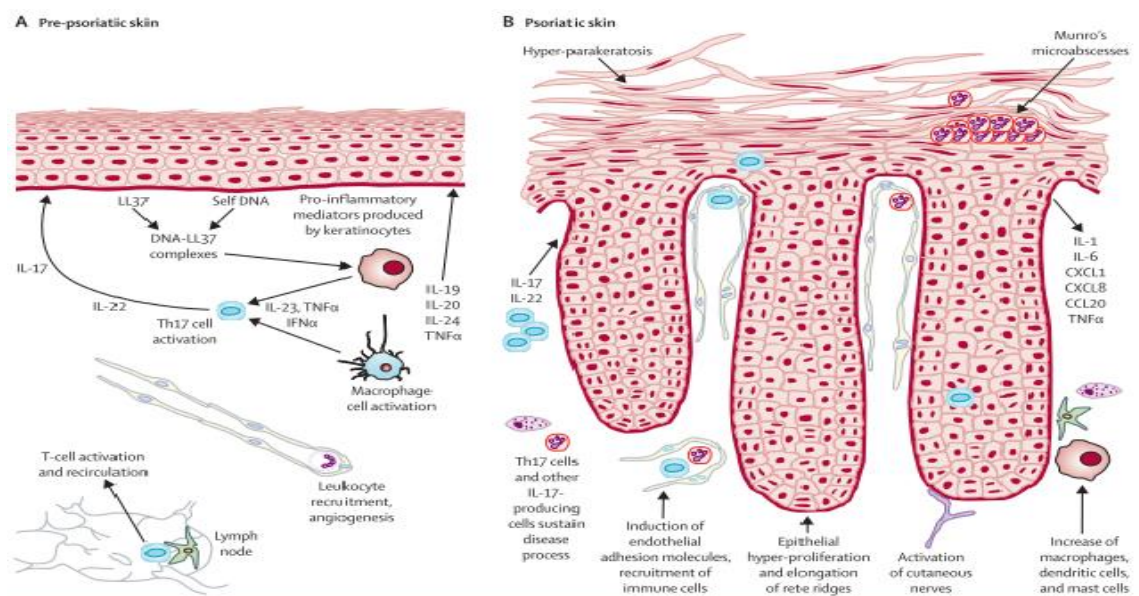


Figura 1- Imunopatogênese da Psoríase (5)

5 Histopatologia

As características histopatológicas da epiderme incluem espessamento da camada visível (acantose epidérmica), rigidez das camadas espessas (hiperqueratose), aparecimento de núcleos celulares nessas mesmas camadas (paraqueratose) e formação de cristas epidérmicas entre as papilas dérmicas.(5)

Por sua vez, na derme da pele psoriática (Figura 2) observam-se vasos sanguíneos dilatados que se estendem até às pontas das papilas dérmicas (setas da figura 2-B). Surgem ainda infiltrações linfocitárias, tanto na derme como na epiderme (setas da figura 2-D). Verifica-se também um maior número de macrófagos, mastócitos, granulócitos e neutrófilos que se acumulam dentro da epiderme, formando as pústulas de Kogoj, também chamadas de microabscessos de Munro. (5)

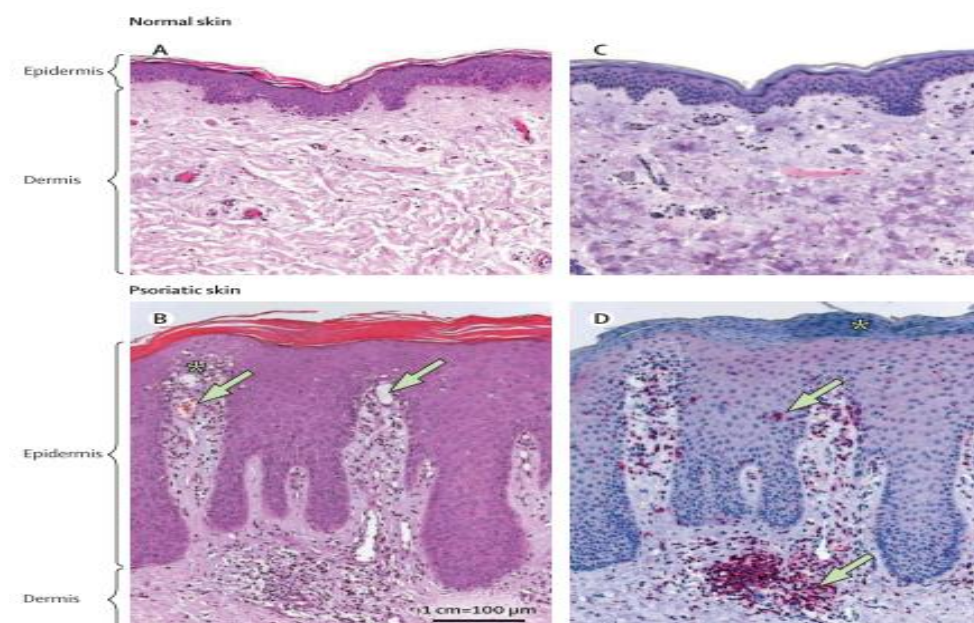


Figura 2- Alterações histopatológicas na Psoríase (5)

6 Abordagem Clínica

O sistema de classificação mais utilizado para analisar e quantificar a gravidade da doença é o *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI). Este indicador varia entre 0 a 72 e é calculado com base nos níveis de eritema, infiltração, espessura, descamação e extensão das lesões.(5)(11) A psoríase é uma doença não contagiosa que se pode manifestar de diversas formas.(5)

6.1 Psoríase em Placas ou Vulgar

Este tipo de psoríase (Figura 3) é o mais prevalente, correspondendo a cerca de 90% dos casos. Caracteriza-se pelo aparecimento de placas bem delimitadas, revestidas por escamas prateadas que apresentam eritema e prurido. Locais como o tronco, superfícies extensoras dos membros e couro cabeludo são as zonas mais comuns de aparecimento das lesões. Em algumas situações, estas placas podem propagar-se afetando extensas áreas da pele. (9)



Figura 3- Psoríase em placas ou vulgar (5)

6.2 Psoríase Inversa ou Flexural

Afeta as zonas das grandes pregas cutâneas (Figura 4), nomeadamente nas regiões mamárias, interglútea, perineal e axilar. Estas pregas apresentam placas eritematosas com aspeto brilhante onde pode, ou não, ocorrer uma leve descamação, existindo uma maior prevalência, deste tipo, em doentes com HIV.(12) Este tipo de psoríase é de diagnóstico mais complexo, uma vez que as alterações na pele podem também ser devidas a fricção.(5)



Figura 4- Psoríase Flexural (9)

6.3 Psoríase Gutata

A psoríase gutata ocorre em, aproximadamente, 2% dos casos e caracteriza-se pelo surgimento agudo de pequenas placas eritematosas (1 a 10 mm), com localização mais frequente no tronco (Figura 5). Surge principalmente em crianças e adolescentes, sendo geralmente causada após infecção estreptocócica da via respiratória superior. Estima-se que cerca de 33% dos jovens com este tipo de psoríase irão desenvolver psoríase em placa quando forem adultos.(9)(12)



Figura 5- Psoríase Gutata (3)(13)

6.4 Psoríase Pustulosa

É caracterizada por apresentar numerosas pústulas assépticas que podem ser localizadas ou generalizadas (Figura 6), podendo existir sob a forma de três sub-tipos:

- Psoríase pustulosa generalizada (Von Zumbusch): condição rara e aguda que pode surgir se não ocorrer descontinuação gradual de corticoterapia oral ou tópica potente. Os sintomas são febre e toxicidade sistêmica, necessitando de internamento imediato e apresentando prognóstico reservado.(12)
- Pustulose palmoplantar: aparecimento de pústulas amareladas nas palmas e/ou plantas dos pés, envolvendo recorrentemente a zona ungueal.(9)(12)
- Acrodermite contínua de Hallopeau: condição rara caracterizada pelo aparecimento de pústulas assépticas que afeta as pontas dos dedos das mãos e/ou dos pés, acompanhado de destruição ungueal (9)(12)



Figura 6- Psoríase Pustulosa (9)(9)(5)

6.5 Psoríase Eritrodérmica

Na psoríase eritrodérmica (Figura 7) mais de 90% da superfície total do corpo é afetada apresentando, de forma generalizada, eritema e descamação. A eritrodermia pode desenvolver-se em doentes com psoríase em placas ou apresentar um início agudo. A hospitalização dos doentes torna-se necessária devido a condições que podem surgir como desregulação térmica e hidroeletrólítica, hipoalbuminemia, anemia e facilidade de contração de infecções graves. (9)(12)



Figura 7- Psoríase Eritrodérmica (13)

6.6 Psoríase Ungueal

Ocorre mais frequentemente nas unhas das mãos (Figura 8) e pode surgir de forma isolada ou em associação com a psoríase vulgar ou artropática. Ocorrem alterações na unha que levam à sua deformação e fragmentação. Normalmente ocorre perda parcial da unha podendo também ocorrer perda total.(12)



Figura 8- Psoríase Ungueal (5)

6.7 Psoríase Artropática

Esta forma de psoríase (Figura 9) ocorre em cerca de 5 a 40% dos doentes, apresentando forte componente genética. É considerada uma forma grave em que a deterioração articular surge normalmente após as lesões cutâneas, devendo ser atempadamente diagnosticada e controlada uma vez que a sua evolução pode levar ao comprometimento permanente da articulação.(8)(12)



Figura 9- Psoríase Artropática (5)

7 Comorbilidades

A psoríase não está associada apenas a lesões na pele. Sendo uma doença sistêmica manifesta-se em múltiplos outros sistemas de órgãos, demonstrando por isso estar associada ao risco de desenvolvimento de comorbilidades.(13)

O aparecimento de outras doenças como diabetes tipo 2, doenças cardiovasculares, doença de Crohn e cancro poderá estar favorecido nos doentes com psoríase. Ainda não está claro se o aparecimento de cancro, em particular, está relacionados à psoríase ou ao seu tratamento em doentes que utilizam a fototerapia e a terapêutica imunossupressora. Além disso, estes doentes podem desenvolver transtornos psicológicos como ansiedade e depressão, pois estão expostos, muitas vezes, ao estigma social e discriminação.(14)

8 Terapêutica

Sendo a psoríase uma doença crónica necessita de uma terapêutica continuada, estando a escolha do tratamento dependente da gravidade da doença (leve, moderada ou grave), da superfície de área afetada e da existência, ou não, de comorbilidades associadas.(9)

Atualmente, o tratamento convencional consiste na utilização de agentes sistêmicos, tópicos, fototerapia e, mais recentemente, na utilização de agentes biológicos.(15)

De acordo com a Academia Americana de Dermatologia para casos de lesões mais leves e localizadas, com pouco comprometimento da qualidade de vida dos pacientes, deve ser

utilizadas a terapêutica tópica. Por sua vez, em casos mais graves, recorre-se ao uso de fototerapia, tratamento sistémico e ao uso de agentes biológicos.(9)(16)

8.1 Terapêutica Sistémica Clássica

A terapêutica sistémica está normalmente reservada a lesões moderadas a graves e a sua utilização deve ser cuidadosamente monitorizada devido aos efeitos adversos graves que podem resultar da sua utilização.(15) Fazem parte desta terapêutica fármacos como o metotrexato, a ciclosporina e a acitretina. Mais recentemente, surgiram novos fármacos como o dimetil fumarato e apremilast. Todos estes fármacos são orais com exceção do metotrexato que pode ser utilizado também em administração subcutânea.(9)

O metotrexato consiste num análogo do ácido fólico que tem como função o bloqueio da síntese das bases timidina e purina, de modo a impedir a síntese de DNA. O metotrexato é o tratamento de primeira linha na terapêutica sistémica para a psoríase moderada a grave devido à sua efetividade, baixo custo e segurança em tratamentos continuados.(9)(8) Como efeitos secundários, além da teratogenicidade que apresenta, pode levar ao aparecimento de náuseas, leucopenia e elevação das transaminases hepáticas, pelo que a sua utilização requer um controlo rigoroso da função hepática e hemograma.(9)

A ciclosporina é um agente imunossupressor inibidor de células T do grupo dos inibidores da calcineurina.(9) Sendo um fármaco de início rápido de ação é muito utilizado nas exacerbações da doença.(8) Como possíveis efeitos secundários estão descritos hipertensão, nefrotoxicidade e desenvolvimento de cancro de pele.(8)(9)

A acitretina é um fármaco do grupo dos retinoides com ação na psoríase. A sua ação desenvolve-se nos processos transcrpcionais, tendo como resultado o controlo da diferenciação e proliferação descontrolada dos queratinócitos.(9) Uma vez que não produz imunossupressão, a sua utilização é muito útil em doentes com outras infeções associadas.(8) O efeito adverso mais significativo é a queilite podendo ocorrer também desenvolvimento de conjuntivite, eflúvio, hepatite e teratogenicidade.(9)

O dimetil fumarato, do grupo dos ésteres do ácido fumárico (FAEs), apresenta propriedades imunomoduladoras e anti-inflamatórias. O seu mecanismo de ação, apesar de ainda não totalmente esclarecido, está relacionado com a inibição da transcrição do NF-kB. Este composto requer também a monitorização do hemograma.(9)

O apremilaste é um inibidor da fosfodiesterase-4 que tem como ação a diminuição de citocinas pró-inflamatórias TNF- α , IFN γ e IL-12 e aumento dos níveis de IL-10. Apresenta efeitos anti-inflamatórios nos queratinócitos, fibroblastos e células endoteliais.(9) Este fármaco apresenta a grande vantagem de não interferir com os parâmetros hematológicos, no entanto a sua utilização como uma mais-valia na psoríase ainda não é consensual não sendo comercializado em Portugal.(8)

8.2 Agentes Biológicos

Devido ao maior conhecimento sobre a imunopatogénese da psoríase, foram surgindo novas terapêuticas baseadas na utilização de anticorpos monoclonais. Estes agentes biológicos atuam ao nível do TNF- α , IL-17 e IL-23 específicas para o desenvolvimento da psoríase. Desta forma é possível impedir o desenvolvimento da doença de forma seletiva, obtendo-se uma eficiência superior comparativamente com a terapêutica clássica.(15)

A utilização dos agentes biológicos permite uma terapêutica a longo prazo, com interações medicamentosas quase nulas. Além disso, a sua utilização é muito benéfica em associação com outras terapias sistémicas, pois permite manter a eficiência terapêutica com a redução da dose de outros fármacos sistémicos e consequente redução dos seus efeitos secundários. No entanto, um dos principais problemas da terapêutica com agentes biológicos reside no possível risco de desenvolvimento de cancro de pele não melanoma, não estando por isso indicado em pacientes com doença oncológica.(15)

Inibidores da actividade do TNF- α : - Etanercept, Adalimumab, Infliximab e Certolizumab são fármacos que inibem a atividade do TNF- α , sendo eficazes para psoríase grave em placas e para a artrite psoriática.(9)

Inibidores da IL-17: Secukinumab e Ixekizumab são dois inibidores da IL-17 eficazes para a psoríase do couro cabeludo e das unhas, manifestações em que a terapêutica tópica é pouco eficaz.(9) Efeitos adversos frequentes que podem surgir durante a utilização destes fármacos incluem nasofaringite, cefaleias, infeção do trato respiratório superior, artralgia e ocorrência de infeções bacterianas e fúngicas.(9) Recentemente, nesta categoria foi aprovado um novo fármaco, Brodalumab, que se encontrava em ensaios clínicos. Este fármaco é altamente eficaz no rápido controlo da doença, devendo ser evitado em pacientes com doença inflamatória intestinal conhecida, ou com história de depressão.(17)

Inibidores da IL-23: Ustekinumab atua na subunidade p40 da IL-23 e da IL-12, impedindo a ativação de células T, nomeadamente Th1 e Th17. Apresenta elevada segurança e efeitos adversos leves. Algumas reações adversas estão relacionadas com infeções do trato respiratório, fadiga e dores de cabeça. Guselkumab, Tildrakizumab, Risankizumab, por sua vez, atuam na subunidade p19 da IL-23. (9)

8.3 Terapêutica Tópica

A terapêutica tópica deve ser a primeira linha de tratamento para doentes afetados em menos de 5% da sua superfície corporal. No entanto, para doentes com maior percentagem de superfície corporal afetada pode servir de complemento, a outros tipos de terapêuticas, com vista à manutenção da sua eficácia e diminuição da dose dos fármacos sistémicos.(8)

A terapêutica tópica inclui principalmente inibidores da calcineurina, corticosteróides, análogos da vitamina D3 e agentes queratolíticos. Podem ser ainda utilizados retinóides e ditranol.(15)

Os inibidores da calcineurina, nomeadamente o tacrolímus e o pimecrolímus, são utilizados quando as lesões são de difícil tratamento, como a face e zonas intertriginosas.(15) Estes

agentes apresentam peso molecular baixo, o que facilita a sua penetração no estrato córneo. Por outro lado, o seu baixo peso limita a penetração em placas espessas, não sendo por isso a primeira escolha nestas situações. Estes fármacos apresentam a grande vantagem de não promoverem atrofia cutânea pelo seu uso continuado, no entanto, pela sua utilização pode ocorrer sensação de queimadura e prurido, que tendem a desaparecer.(18)

Os corticosteróides apresentam efeitos anti-inflamatórios, vasoconstritores, imunossuppressores e antiproliferativos. São fármacos de fácil utilização e economicamente acessíveis, no entanto, quando usados indevidamente e por longos períodos de tempo podem originar efeitos adversos locais e sistémicos. Como efeitos locais pode ocorrer sensação de queimadura e atrofia cutânea, e como efeitos sistémicos pode levar ao aparecimento de patologias, como glaucoma e hiperglicemia. Além disso, o seu uso em tratamentos mais prolongados pode provocar a diminuição do seu efeito terapêutico -taquifilaxia- sendo necessária a sua substituição por outro corticosteróide.(19) Assim, é aconselhada uma utilização prudente com o seu uso intermitente ou rotacional.(20)

Os análogos da vitamina D3, entre os quais, calcipotriol, calcitriol e tacalcitol, são utilizados com o objetivo de controlar a proliferação e diferenciação descontrolada de queratinócitos, bem como diminuir o processo de inflamação.(15) Comparativamente com os corticosteroides, o seu efeito terapêutico é mais lento mas, no geral, apresentam períodos de remissão da doença mais prolongados, sendo também mais seguros. A exposição solar é desaconselhada pois são fotossensibilizantes.(8) A utilização sinérgica de corticosteróides tópicos e análogos da vitamina D3 é recomendada pois tem-se mostrado muito eficaz.(8)(15)

Os queratolíticos, por sua vez, atuam na camada superior da epiderme tendo como função o impedimento da adesão intra-queratinócitos. Dentro deste grupo incluem-se o ácido salicílico, ácido láctico e a ureia.(15)

Retinóides tópicos: o tazaroteno é o retinóide utilizado na psoríase em placas e ungueal. Este fármaco normaliza a proliferação e diferenciação dos queratinócitos e diminui a inflamação na pele. Como efeito secundário, poderá ocorrer irritação no local de aplicação.(21)

Ditranol: também chamado de antralina, a sua ação consiste na diminuição da síntese proteica e da atividade mitótica dos queratinócitos. É utilizado em psoríase em placas, nas unhas e couro cabeludo, estando contra-indicado em psoríase eritrodérmica e pustulosa. Apesar do seu início de ação lento favorece períodos de remissão mais longos sem toxicidade sistémica.(21)

É ainda fundamental a utilização permanente de emolientes que confirmam um elevado nível de hidratação à pele, condição essencial no tratamento da psoríase.(22)

8.4 Fototerapia

A fototerapia consiste na exposição da pele à luz ultravioleta (UV).(23) Para o tratamento da psoríase existem essencialmente três tipos de fototerapia: ultravioleta B de banda larga (BB-UVB), ultravioleta B de banda estreita (NB-UVB) e ultravioleta A em combinação com psoraleno (PUVA), sendo o psoraleno responsável pelo efeito fotossensibilizante na pele (Figura 10).(23)(13)

A fototerapia com NB-UVB é, atualmente, a mais utilizada pela sua facilidade de utilização e menores efeitos secundários comparativamente aos outros dois tipos.(1)(23)

Este tipo de terapêutica tem sido utilizada devido à sua ação antiproliferativa, imunossupressora e anti-inflamatória, que promove o controlo da doença.(1)

Os efeitos adversos mais significativos incluem foto-envelhecimento e risco de desenvolvimento de cancro devido ao efeito carcinogénico da radiação ultravioleta, pelo que a sua utilização deve ser feita de acordo com protocolos devidamente implementados e controlados após uma avaliação prévia do doente.(24)

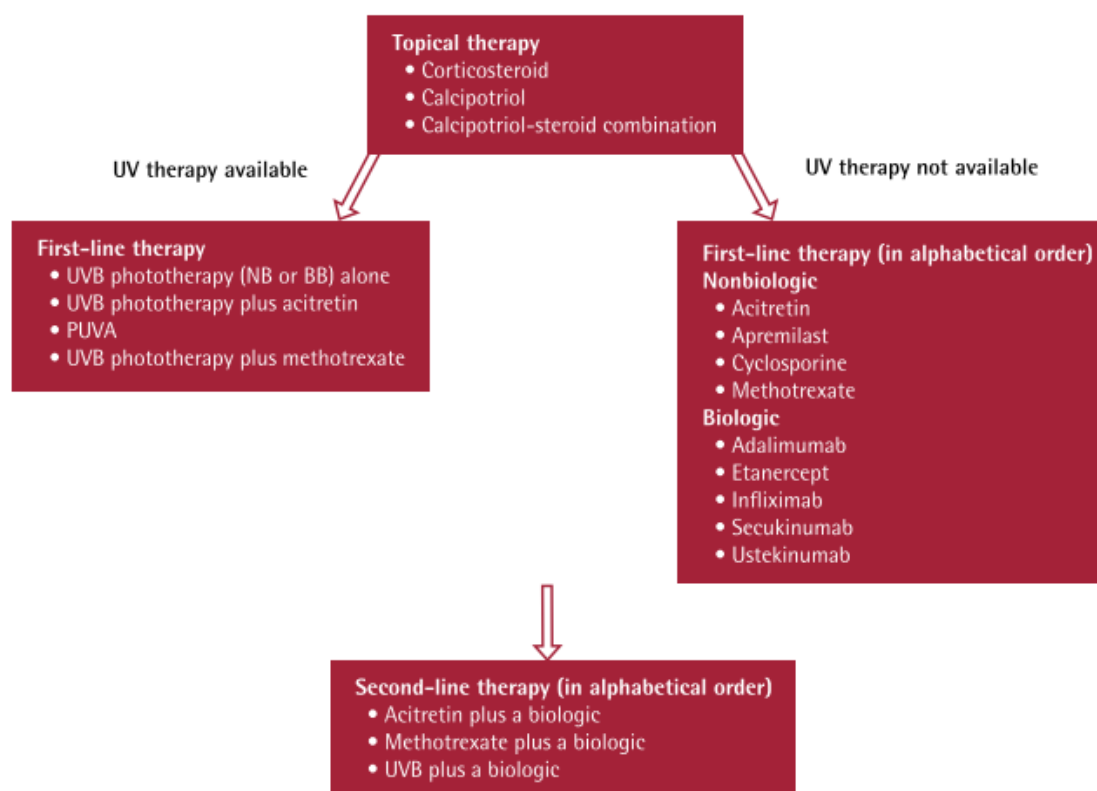


Figura 10- Resumo da Terapêutica convencional na Psoríase (13)

9 Plantas e Produtos Vegetais

De acordo com o Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de Agosto:

«Medicamento à base de plantas» é qualquer medicamento que tenha, exclusivamente, como substâncias ativas uma ou mais substâncias derivadas de plantas, uma ou mais preparações à base de plantas ou uma ou mais substâncias derivadas de plantas em associação com uma ou mais preparações à base de plantas.(25)

Os medicamentos à base de plantas são amplamente utilizados, em todo o mundo, para o tratamento de problemas de pele. A utilização de medicinas alternativas tem vindo a tornar-se cada vez mais popular, tanto em países em desenvolvimento como em países desenvolvidos, tanto para tratamento como adjuvante terapêutico.(3)

Devido à existência de múltiplas doenças de pele crónicas, em que os seus tratamentos acarretam efeitos adversos graves, têm-se desenvolvido estudos na pesquisa de novos produtos seguros e eficazes com base em recursos naturais.(3)

De entre as várias vantagens da sua utilização destaca-se a melhor *compliance* do paciente, uma vez que a maior parte das pessoas considera este tipo de tratamento mais seguros e com menor risco de efeitos adversos, que quando ocorrem tendem a ser menos graves, a fácil obtenção das matérias-primas, a existência de multiplicidade de ações bioquímica dos fitoterápicos e os custos reduzidos quando comparados com os fármacos de síntese.(2)

Assim, é de extremo interesse o conhecimento mais aprofundado destes produtos que podem ser utilizados, como tratamento alternativo, no controlo de muitas doenças incluindo a psoríase.(2)(15)(16)

9.1 *Aloe vera* (L.)



Figura 11- *Aloe vera* (L.) (26)

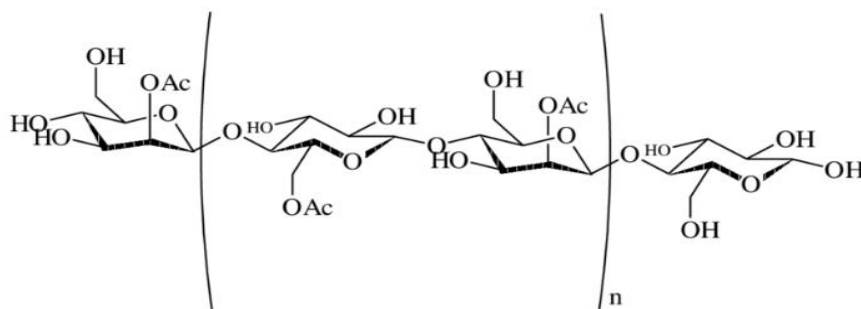


Figura 12- Acemanano (27)

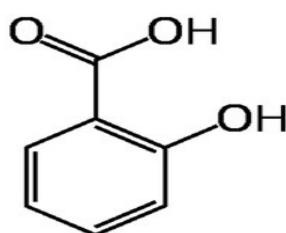


Figura 13- Ácido salicílico (28)

A espécie *Aloe vera* (L.), (Figura 11), popularmente chamada de babosa, pertence à família Asphodelaceae e possui variadas utilizações a nível terapêutico e cosméticos.(3)(29) Esta planta contém como principais compostos ativos antraquinonas, acemanano (Figura 12) e ácido salicílico (Figura 13). As antraquinonas e acemanano apresentam ação antibacteriana para as espécies de *Staphylococcus* e *Streptococcus* e o ácido salicílico apresenta ação queratolítica, promovendo a redução da espessura das escamas.(3)

Esta espécie apresenta, em geral, propriedades anti-prurido, cicatrizantes e anti-inflamatórias que fundamentam a sua utilização no tratamento da psoríase.(30)

Além dos seus benefícios no tratamento da psoríase, é também utilizada em outros tipos de patologias, entre as quais, herpes genital, queimaduras e hiperglicemia.(29)(31)

Syed et. al. (1996) realizaram, ao longo de oito anos e meio, um estudo duplo-cego com comparação por placebo em 60 pacientes com psoríase leve a moderada. Os pacientes foram divididos em dois grupos de 30, sendo que um grupo utilizou um creme hidrofilico contendo extrato de *Aloe vera* a 0,5% e o outro grupo utilizou um creme similar sem o ativo, três vezes ao dia durante 4 semanas. Os resultados mostraram uma taxa de melhoria muito significativa das lesões no primeiro grupo em comparação com o grupo que utilizou o placebo.(32)

Foi também levado a cabo um outro estudo por Choonhakarn et al. (2010) randomizado, duplo-cego e comparativo, em 80 pacientes com psoríase leve a moderada durante 8 semanas. Um dos grupos utilizou um creme à base de *Aloe vera* e o outro utilizou um corticosteróide tópico (acetonido de triancinolona 0,1%). Este estudo mostrou melhor eficácia no grupo que utilizou *Aloe vera*, quando comparado com o que utilizou o corticosteróide.(33)

Um outro estudo testou uma combinação de própolis a 50% e *Aloe vera* a 3%. Este estudo, duplo-cego e controlado por placebo, decorreu entre 2012 e 2015 no Centro de Dermatologia em Heliópolis (Cairo, Egito), com uma amostra de 2248 pacientes com psoríase leve a moderada. Um dos grupos utilizou, durante 12 semanas, a pomada de própolis a 50% e *Aloe vera* a 3% e outro grupo utilizou placebo. Mais de 87% dos pacientes que recebeu o tratamento mostrou uma resposta boa ou muito boa, enquanto no grupo placebo não foi observada qualquer melhoria.(30)

Em todos os estudos aqui apresentados foi relatada uma utilização bem tolerada, sem registo de efeitos adversos. No entanto algumas das contraindicações e efeitos adversos são relatados, para esta espécie, principalmente no seu uso *per os*, devido às antraquinonas que em excesso podem causar problemas gastrointestinais (diarreia, cólicas e náusea).(29)

9.2 *Capsicum frutescens* L.



Figura 14- *Capsicum frutescens* L. (34)

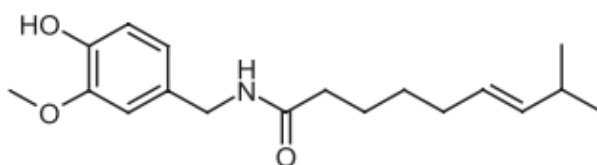


Figura 15- Capsaicina (14)

Esta espécie, vulgarmente conhecida como pimenta (Figura 14), pertence à família Solanaceae e o seu principal ativo é a capsaicina (Figura 15).(16)(35)

O seu uso é generalizado como especiaria, sendo benéfica a sua inclusão na dieta uma vez que possui vários compostos fenólicos (como flavonóides e ácido fenólico) e antioxidantes, protegendo o organismo de radicais livres.(35)

É, também, conhecida pelas suas propriedades farmacológicas no alívio da dor e pela diminuição da comichão em problemas de pele, como a psoríase.(3)

O seu mecanismo de ação está relacionado com a sua capacidade de bloquear os neurónios sensoriais não mielinizados da Substância P, um neurotransmissor envolvido no prurido e sensação de queimadura.(3)(36)

Um estudo realizado em 197 pacientes, randomizado e duplo-cego, mostrou uma redução significativa de descamação, infiltração, eritema e prurido após utilização de um creme com capsaicina a 0,025% aplicado quatro vezes ao dia durante seis semanas.(37)

É contraindicada para utilização na face e feridas e o seu uso em geral é bem tolerada, mas uma leve sensação de queimadura pode ocorrer durante a sua aplicação.(37)

9.3 *Centella asiatica* (L.)



Figura 16- *Centella asiatica* (L.) (26)

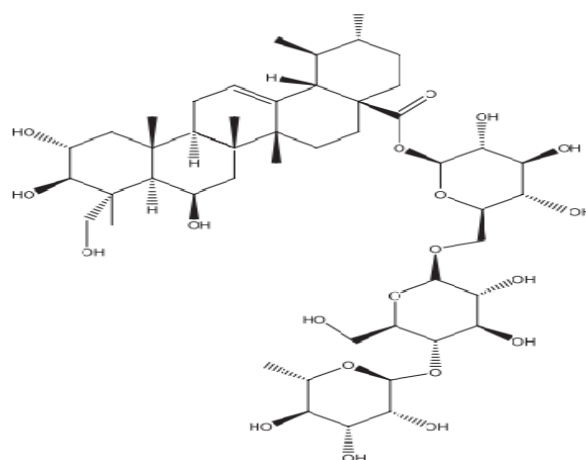


Figura 17- Madecassol (14)

Esta planta (Figura 16) pertencente à família Apiaceae, cresce na Ásia, África Equatorial, América Central e na região tropical da Oceânia.(38) Possui como principal constituinte o Madecassol (Figura 17) que mostrou ser capaz de inibir a inflamação e controlar a proliferação dérmica, mostrando assim o seu potencial no tratamento da psoríase.(39) Esta espécie é também usada para muitas outras condições de pele, como cicatrização de pequenas feridas e queimaduras, devido à sua capacidade de promoção da proliferação de fibroblastos e síntese de colagénio, melhorando a resistência da pele. Deste modo, estudos indicam que esta espécie é também adequada no tratamento de fotoenvelhecimento cutâneo, celulite e estrias.(38)

Num estudo realizado em modelo animal, Madecassol mostrou melhorar a inflamação da psoríase através da diminuição da expressão de IL-17, IL-23 e IL-22 nas lesões psoriáticas, diminuindo o número de queratinócitos presentes. (39)

Centelha asiática quando aplicada nas doses recomendadas é bem tolerada, apresentando raros efeitos secundários, no entanto poderão surgir reações alérgicas locais, sensação de queimadura e prurido.(38)

9.4 *Colchicum autumnale* L.

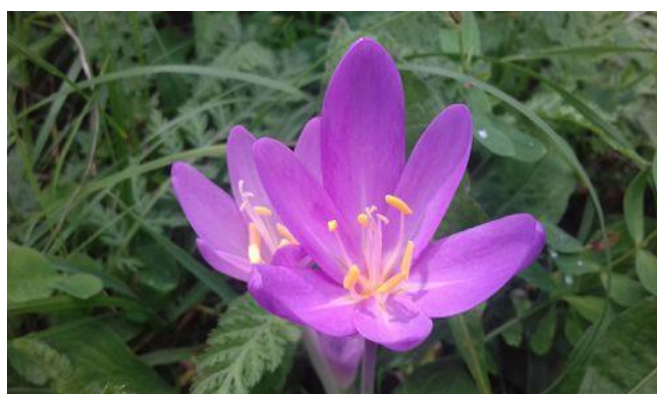


Figura 18- *Colchicum autumnale* L.(26)

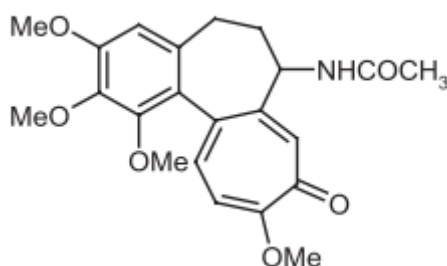


Figura 19- Colchicina (14)

Esta espécie (Figura 18) tem como principal constituinte a colchicina (Figura 19), que é um alcaloide da família Colchicaceae usado desde a antiguidade pelo seu efeito anti-inflamatório, para doenças como gota, febre mediterrânea familiar e pericardite. Contudo, nos últimos anos a utilização deste composto em problemas dermatológicos, tais como, urticária, vasculite cutânea e psoríase tem vindo a ser estudada.(40)

O efeito terapêutico da colchicina consiste principalmente na inibição da polimerização dos microtúbulos, desorganizando a mitose e impedindo a divisão celular. Outros mecanismos que também poderão contribuir para as suas propriedades anti-inflamatórias são a inibição das ciclooxigenases COX-1 e COX-2. No entanto, o seu mecanismo de ação é nos dias de hoje ainda pouco claro.(40)

Apesar da sua eficácia, o seu uso deve ser limitado e controlado devido à sua margem terapêutica estreita, aos seus efeitos adversos e toxicidade.(40)

Embora o seu uso oral seja mais comum, a sua utilização tópica tem sido também investigada apresentando algumas evidências de eficácia.(40)

Wahba e Cohen conduziram um estudo em 22 pacientes que foram submetidos à administração de um tratamento tópico à base de extrato de colchicina, na concentração de 0,02 mg/kg por dia, num período de 2 a 4 meses. Observou-se, então, que estes pacientes obtiveram melhorias significativas nas suas lesões quando estas eram de gravidade leve ou moderada. No entanto, em pacientes com lesões mais graves não se observaram diferenças acentuadas embora, em ambos os casos, o eritema e o prurido tivessem diminuído.(40)

Kaidbey et al. levaram a cabo um outro estudo em que 12 pacientes fizeram aplicação de uma pomada hidrofílica de colchicina tópica a 1,0% uma vez por dia, e concluíram uma melhoria substancial nas placas de psoríase. (40)

Muitos outros estudos disponíveis, aos dias de hoje, corroboram o papel importante da colchicina nas doenças cutâneas mas, no entanto, os ensaios clínicos que apoiam a sua utilização em dermatologia são escassos e de baixa qualidade sendo necessária um maior investimento nesta área. (40)

9.5 *Curcuma longa* L.



Figura 20- *Curcuma longa* L. (41)

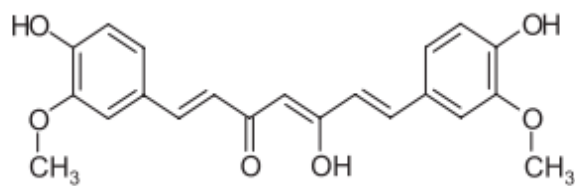


Figura 21- Curcumina (14)

Curcuma longa L. (Figura 20), comumente denominada de açafrão, pertence à família Zingiberaceae e é uma espécie mundialmente conhecida pelos seus fins culinários e também medicinais, sendo o rizoma a parte da planta utilizada para estes fins.(3)(16)(42)

Esta espécie com uma longa história de utilização em infecções e cálculos renais demonstrou, entre outros efeitos, propriedades anti-inflamatórias, antimicrobianas, antioxidantes e antineoplásicas.(3)(43)

No tratamento da psoríase *Curcuma longa* L. exerce a sua atividade pelos recetores a que se liga, nomeadamente 5-LOX, xantina oxidase, tioredoxina redutase, COX-2, p-glicoproteína, GST, PKA, PKC, cPK, PK, proteína quinase dependente de Ca^{2+} (CDPK) e glutathione, bem como pela inibição da atividade da fosforilase quinase, que apresenta menor expressão na melhoria dos sintomas da psoríase. Por fim, apresenta também atividade inibidora dos canais de potássio nas células T, contribuindo assim significativamente para a diminuição da inflamação na psoríase.(43)

Um estudo prospetivo e randomizado em que foi utilizado o extrato desta espécie durante 9 semanas em 40 pacientes com psoríase leve a moderada mostrou uma diminuição gradual da espessura das placas, e posteriormente a redução do eritema e prurido, levando a resultados muito satisfatórios havendo mesmo, em alguns casos, resolução quase total das placas psoriáticas.(43)

Foi também efetuado durante 9 semanas um outro ensaio clínico prospetivo, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo que teve como objetivo avaliar os efeitos desta espécie na psoríase, leve a moderada, no couro cabeludo.(42) Os seus resultados mostram que o grupo que usou o produto à base de curcumina (Figura 21) obteve significativas melhorias nas placas psoriáticas quando comparado com o grupo que usou placebo.(42) A utilização do produto foi bem tolerada não ocorrendo nenhum efeito adverso durante e após 4 semanas da realização do estudo.(42)

9.6 *Hypericum perforatum* L.

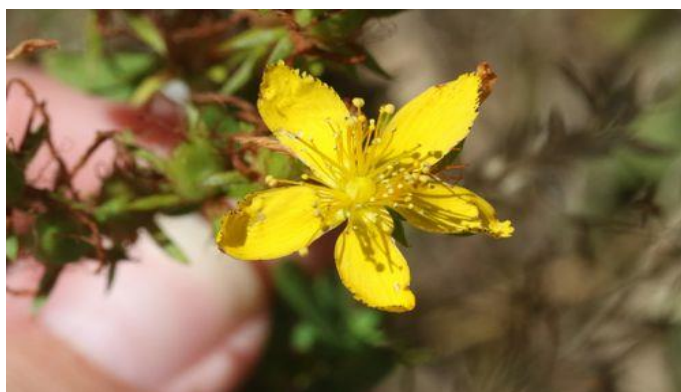


Figura 22- *Hypericum perforatum* L. (26)

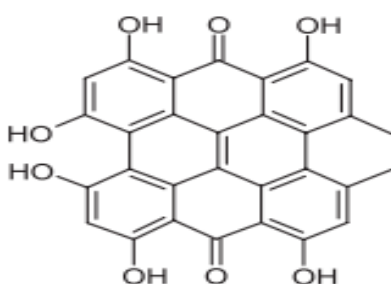


Figura 23- Hipericina (14)

Hypericum perforatum L. (Figura 22) pode ser encontrado na Ásia Norte, América, África e Europa. Os seus compostos mais característicos estão bem caracterizados e consistem em derivados de floroglucinol (principalmente hiperforina e adiperforina), naftodiantronas (hipericina) (Figura 23) e flavonóides (amentoflavona e hiperosídeo).(44)(45)

A erva de São João, como é conhecido o hipericão, tem a sua atividade farmacológica bem documentada pelos seus efeitos antidepressivos, antivirais e antibacterianos, bem como pelo seu uso como diurético.(15)(45)

Um dos seus constituintes ativos principais, a hipericina absorve a luz UV e visível, sendo que esses mecanismos fotossensibilizantes têm um papel importante na fototerapia para o tratamento de doenças da pele, como eczema e psoríase.(46)

Na administração tópica, o seu extrato é aplicado para cicatrização de feridas, queimaduras solares, úlceras e hemorroidas.(15)

Num dos estudos, 10 pacientes com psoríase em placas utilizaram uma pomada à base da erva de São João, aplicando a mesma duas vezes ao dia. Ao calcular o PASI, verificou-se que a

pomada de hipericão, quando comparada com o placebo, reduziu significativamente a vermelhidão, descamação e espessura das placas.(15)

Um outro estudo duplo-cego e controlado por placebo efetuado por Mansouri et al. em 20 pacientes investigou o efeito desta espécie, por aplicação tópica, na expressão de TNF- α . Verificou-se uma diminuição do nível de TNF- α na epiderme, da camada basal e de células dendríticas. As alterações histológicas revelaram também uma redução acentuada de acantose, paraqueratose, microabscessos de Munro e espongiose.(15)

9.7 *Indigo Naturalis*



Figura 24- Pó de Indigo Natural (47)

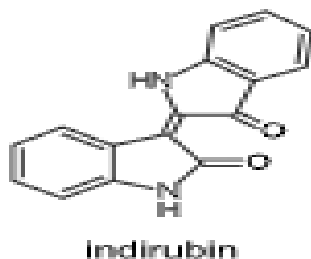


Figura 25- Indirubina (48)

Indigo naturalis (Figura 24) é um pó azul-escuro extraído de várias espécies de plantas, incluindo *Baphicacanthus cusia*, *Polygonum tinctorium*, *Isatis indigotica*, *Indigofera tinctoria* e *Strobilanthes formosanus*. Este composto é usado há milhares de anos, na China, em vários problemas de pele inflamatórios como a psoríase.(49)

Um dos seus principais compostos responsáveis pela sua atividade terapêutica é a indirubina (Figura 25).(37)(50)

Diversos estudos clínicos mostraram que a utilização tópica de *Indigo naturalis* melhorou a espessura epidérmica, a infiltração de leucócitos e a angiogênese da lesão psoriásica de forma segura e eficaz.(49)

Indigo naturalis tem demonstrado modular a diferenciação e proliferação de queratinócitos, diminuir as reações inflamatórias pela inibição dos neutrófilos, inibir moléculas de adesão celular e inibir a ativação do fator de crescimento epidérmico, entre outras ações benéficas no controlo da psoríase.(49)

Foi feito um estudo com o objetivo de avaliar a eficácia do extrato desta planta na psoríase ungueal em 31 pacientes. Um grupo utilizou o óleo desta planta 2 vezes ao dia durante 12 semanas em comparação com um grupo controlo que utilizou azeite. Da análise dos resultados comprovou-se uma redução do PASI no primeiro grupo em relação ao segundo, não ocorrendo qualquer tipo de efeito adverso com o tratamento. Conclui-se assim que o tratamento ungueal foi seguro e eficaz.(51)

Um outro estudo foi realizado com a intervenção de 42 pacientes com psoríase. Estes pacientes aplicaram *Indigo naturalis* em unguento ou pomada durante um período de 12 semanas. Observou-se uma significativa redução do eritema e área da placa, bem como aproximadamente 74% dos pacientes apresentaram remissão total ou quase total das placas de psoríase após aplicação da pomada de *indigo*. Nenhum efeito secundário grave foi relatado, sendo que apenas um número reduzido de pacientes referiu uma leve sensação de prurido no início do tratamento. (52)

9.8 *Mahonia aquifolium* (Pursh) Nutt.



Figura 26- *Mahonia aquifolium* (Pursh) Nutt.(26)

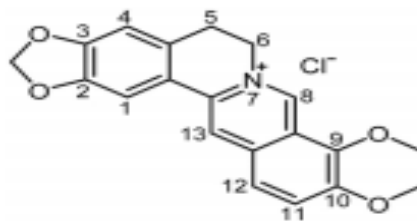


Figura 27- Berberina (53)

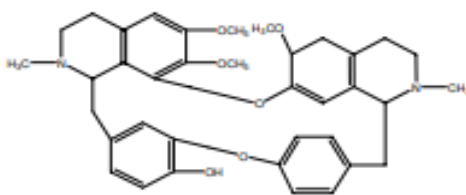


Figura 28- Berbamina (54)

Esta espécie (Figura 26) pertence à família *Berberidaceae* e apresenta atividade antimicrobiana, anticancerígena e antipsoriática.(1)

Mahonia aquifolium (Pursh) Nutt. é muito conhecida pelas suas utilizações tradicionais em problemas de pele, principalmente ao nível da psoríase. É a partir do extratos da sua casca que se obtém os seus constituintes ativos principais - berberina (Figura 27), berbamina (Figura 28) e oxiacantina - com ação a nível da 5-lipoxigenase e peroxidação lipídica, sendo também inibidores do crescimento de queratinócitos.(1)(22)

Um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo foi realizado em 200 pacientes com psoríase leve a moderada. Dessa amostra, 100 indivíduos utilizaram um produto à base de extrato de *M. aquifolium* e 100 indivíduos fizeram parte do controlo utilizando placebo. Ambos os grupos utilizaram o creme 2 vezes ao dia durante 12 semanas. Para controlo dos resultados do estudo usou-se o índice PASI e os questionários do Índice de Qualidade de Vida (QLI) em diferentes momentos. Concluiu-se no final do estudo que os pacientes em tratamento obtiveram resultados positivos neste dois índices, sendo que os efeitos secundários foram apenas relacionados com o desconforto cutâneo na aplicação do creme e registaram-se em <1%.(55)

Na generalidade dos estudos realizados com esta espécie são relatados efeitos adversos em número muito reduzido e que estão normalmente relacionados com sensação de desconforto cutâneo, como por exemplo, sensação de queimadura e prurido. No entanto, a maioria dos pacientes descreveram a tolerabilidade do tratamento como muito satisfatória.(56)

Muitos outros estudos foram realizados utilizando esta espécie e todos eles mostraram eficácia e segurança na sua utilização para fins terapêuticos, no entanto não se poderá estabelecer uma comparação entre eles uma vez que não são iguais na sua metodologia, frequência da aplicação, dosagens, tempo de tratamento, etc.(56)

9.9 *Nigella sativa* L.



Figura 29- *Nigella sativa* L. (57)

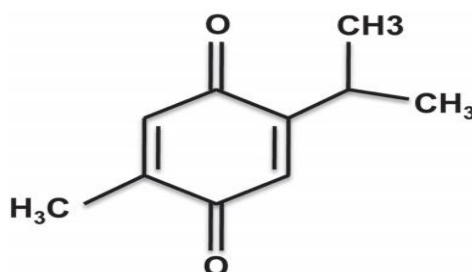


Figura 30- Timoquinona (58)

Nigella sativa L. (Figura 29), popularmente conhecida como cominho preto, é da família Ranunculaceae. Esta espécie pode ser encontrado em todo o mundo, mas desenvolve-se principalmente na Europa Oriental, Médio Oriente e Ásia Ocidental.(59)

As suas sementes são nutricionalmente ricas pois nelas se incluem hidratos de carbono, gorduras, aminoácidos essenciais e vitaminas. A atividade biológica das suas sementes deve-se maioritariamente à presença de timoquinona (Figura 30), o principal componente do seu óleo essencial, apresentando um grau de toxicidade muito baixo.(59)

O extrato das suas sementes revela propriedades terapêuticas como anti-inflamatório, antibacteriano, antifúngico e anti-helmítico.(3)

Foi encontrado um estudo, realizado em animais, com utilização de um extrato etanólico a 95% das sementes desta planta em comparação com um controlo padrão de gel de tazaroteno a 0,1%. Os resultados mostraram que o grau de ortoqueratose diminuiu de forma equivalente nos dois grupos. (3)

9.10 *Persea americana* Mill.



Figura 31- *Persea americana* Mill (26)

Persea americana Mill. (Figura 31), vulgarmente conhecido como abacate, pertence à família Lauraceae. É originário da América Central mas é encontrado, nos dias de hoje, em muitos países tropicais e subtropicais.(60)

O seu valor nutricional é muito completo, uma vez que é rico em ácidos gordos responsáveis pela redução do risco de doenças cardiovasculares, sendo também importante como fonte de vitaminas (A, B e C), minerais como potássio, fósforo, magnésio, ferro e também fibras e antioxidantes.(61)

Foi encontrado um estudo prospetivo, randomizado e comparativo entre a eficácia de um creme de calcipotriol (análogo da vitamina D3) e um creme à base de óleo de abacate. Este estudo foi feito em 13 pacientes com psoríase em placa e decorreu por um período de 12 semanas.(2)

Os resultados mostram que com a utilização tópica do creme de calcipotriol obteve-se maior efeito terapêutico nas 8 primeiras semanas, no entanto, no final do estudo após as 12 semanas não havia diferença significativa entre os dois tratamentos. Concluiu-se então que o calcipotriol manifestou mais rapidamente o seu máximo efeito terapêutico, mas posteriormente a sua eficácia começou a diminuir, enquanto o efeito terapêutico do óleo de abacate se manteve em toda a fase de tratamento. Verificou-se ainda que a sua utilização não apresentou qualquer efeito colateral, sendo por isso de considerar o seu uso a longo prazo.(2)

10 Considerações Finais

Apesar da terapêutica sistêmica estar indicada na psoríase grave, estima-se que apenas 43% dos pacientes é submetido a este tipo de tratamento, não só pela fraca adesão dos pacientes ao tratamento, como também devido à relutância por parte do médico à sua prescrição, devido a possíveis complicações que podem surgir com a sua utilização.(16)

A revisão da literatura sugere que nos últimos 20 anos tem ocorrido um interesse crescente pelos medicamentos fitoterápicos para o tratamento de diversas doenças, entre as quais a psoríase. Estes produtos com base em plantas e produtos vegetais são reconhecidos, mundialmente, pela sua tradição de utilização e desempenham um papel importante paralelamente à utilização da terapêutica convencional. Contudo, são raros os estudos clínicos e toxicológicos que avaliem com clareza e rigor a sua eficácia clínica e segurança.(2)

Vários estudos têm vindo a ser realizados mostrando resultados muito promissores pela diversidade de ações que estes produtos apresentam como, por exemplo, pela sua capacidade de inibição da hiperplasia epidérmica e/ou do processo de inflamação, características que podem ser amplamente utilizadas no tratamento da psoríase.(2)

No entanto, pode considerar-se que os estudos encontrados e abordados, nesta revisão bibliográfica, apresentam algumas limitações na sua execução, não permitindo retirar conclusões com precisão, uma vez que é difícil avaliar a relevância clínica das preparações utilizadas.(2) As limitações apresentadas estão essencialmente relacionadas com a não aferição da pureza dos componentes e padronização dos seus constituintes ativos, além de que poderão conter aditivos ou contaminantes desconhecidos.(2)

É importante referir que as preparações à base de plantas não são totalmente inócuos, podendo causar reações alérgicas, eritema, edema, e causar reações de fotossensibilidade.(2) Algumas preparações podem causar também reações mais graves como toxicidade a nível do fígado, rim, coração e outros órgãos.(2) Além disso, tal como os medicamentos sintéticos também os fitoterápicos podem apresentar interações medicamentosas.(2)

11 Perspetivas Futuras

É de extrema importância a padronização dos extratos em termos quantitativos e qualitativos bem como um rigoroso controlo de qualidade das plantas utilizadas. Estas são características essenciais para que muitos dos fitoterápicos que ainda não estão aprovados clinicamente para o tratamento de doenças, o possam ser no futuro.(2)

É também essencial que os estudos contemplem algumas características como as condições de dupla ocultação, utilização de um número de pacientes suficientes para uma análise estatística adequada, e ainda, decorrer por um período de tempo adequado.(2)

Além dos estudos feitos até agora são necessários outros estudos que, no futuro, possam uniformizar as condições dos mesmos de modo a determinar a dosagem adequada, veículo mais apropriado de administração do fármaco e duração do tratamento.(2)

Portanto, mais evidências científicas e documentação são desejadas para a promoção do tratamento fitoterápico da psoríase, com base em ensaios clínicos confiáveis com substâncias e formulações padronizadas.(2)

As plantas e os produtos vegetais são produtos promissores que num futuro próximo poderão contribuir fortemente e de forma inovadora no tratamento de muitos problemas, incluindo a psoríase, através da sua multiplicidade de compostos e estruturas químicas bem como pelos seus mecanismos de ação.(2)

Empresas farmacêuticas, apoiadas nas tendências de consumo e interesse por produtos naturais, poderão sentir-se impulsionadas a investir nesta área contribuindo para o desenvolvimento de novos produtos eficazes, com diminuição dos efeitos adversos bem como das comorbilidades relacionadas. Assim sendo, é essencial o estabelecimento de diretrizes internacionais que estabeleçam com rigor e clareza os requisitos obrigatórios para os ensaios com os produtos fitoterápicos. (2)

12 Referências Bibliográficas

1. Daniyal M, Akram M, Zainab R, Munir N, Shah SMA, Liu B, et al. Progress and prospects in the management of psoriasis and developments in phyto-therapeutic modalities. *Dermatol Ther* [Internet]. 2019 Mar 18 [cited 2019 Apr 7];e12866. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/dth.12866>
2. A. H, A.P. H. Topically used herbal products for the treatment of psoriasis - Mechanism of action, drug delivery, clinical studies. *Planta Med* [Internet]. 2016;82(17):1447–55. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L611990148%0Ahttp://dx.doi.org/10.1055/s-0042-115177>
3. Kushwaha A. A review on alternative treatment of Psoriasis. *Ankur Kushwaha / J Pharm Res* [Internet]. 2017 [cited 2019 May 1];11(7):864–77. Available from: <http://jpr solutions.info>
4. Lee EB, Wu KK, Lee MP, Bhutani T, Wu JJ. Lee, E. B., Wu, K. K., Lee, M. P., Bhutani, T., & Wu, J. J. (2018). Psoriasis risk factors and triggers. *Cutis*, 102(5S), 18–20. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30566552> Psoriasis risk factors and triggers. *Cutis* [Internet]. 2018;102(5S):18–20. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30566552>
5. Chapman A, El Miedany Y. Psoriasis. *Comorbidity Rheum Dis*. 2017;81–124.
6. *British Journal of Dermatology*. 2018;2018.
7. Madden SK, Flanagan KL, Jones G. How lifestyle factors and their associated pathogenetic mechanisms impact psoriasis. *Clin Nutr* [Internet]. 2019;(xxxx). Available from: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2019.05.006>
8. Amaral J. Novidades na abordagem terapêutica da psoríase. *Bol do Cent Informação do Medicam*. 2017;1–3.
9. Rendon A, Schäkel K. Psoriasis Pathogenesis and Treatment. *Int J Mol Sci*. 2019;20(6):1475.
10. Diamantino F, Ferreira A. Perspectivas Futuras no Tratamento da Psoríase: Novidades em Terapêutica Biológica. *Acta Med Port*. 2011;24(6):997–1004.
11. Figueiredo Alves AS, Cruz MJ, Mota A. Opções Terapêuticas Emergentes no Tratamento da Psoríase em Placas na Forma Moderada a Grave. *Rev da Soc Port Dermatologia e Venereol*. 2017;74(3):241.
12. Marques Pinto G, Filipe P. Normas de Boa Prática para o Tratamento da Psoríase em Placas em Idade Não Pediátrica com Biológicos, Guidelines for High-Quality Use of Biologic Therapies in Adults with Plaque Psoriasis. *Acta Med Port*. 2012;25(2):125–41.
13. Kim WB, Jerome D, Yeung J. Diagnosis and management of psoriasis. *Can Fam Physician*. 2017;63(4):278–85.
14. Kaur A, Kumar S. Pharmaceutical Biology Plants and plant products with potential antipsoriatic activity-a review. 2012 [cited 2019 Apr 9]; Available from: <https://www.tandfonline.com/action/journalInformation?journalCode=ipbh20>

15. Huang T, Lin C, Alalaiwe A, Yang S. Apoptotic or Antiproliferative Activity of Natural Products against Keratinocytes for the Treatment of Psoriasis. 2019;
16. Shawahna R, Jaradat NA. Ethnopharmacological survey of medicinal plants used by patients with psoriasis in the West Bank of Palestine. BMC Complement Altern Med [Internet]. 2017;17(1):1–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12906-016-1503-4>
17. Foulkes AC, Warren RB. Brodalumab in psoriasis: evidence to date and clinical potential. Drugs Context. 2019;8:1–11.
18. Kravvas G, Gholam K. Use of topical therapies for pediatric psoriasis: A systematic review Kravvas, G., & Gholam, K. (2018). Use of topical therapies for pediatric psoriasis: A systematic review. Pediatric Dermatology, 35(3), 296–302. <https://doi.org/10.1111/pde.13422>. Pediatr Dermatol. 2018;35(3):296–302.
19. Leal AS, Integrado M, Sim A, Ftu U, Ftu U, Europa N. E Publicação. 2015;2–3. Available from: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/publicacoes/cim_e_publicacoes_corticosteroides_topicos_2015_06_30_12295173455a12c3a942285.pdf
20. Bronckers IMGJ, Paller AS, van Geel MJ, van de Kerkhof PCM, Seyger MMB. Psoriasis in Children and Adolescents: Diagnosis, Management and Comorbidities. Pediatr Drugs. 2015;17(5):373–84.
21. Magina S, Baudrier T, Azevedo F. Artigo Original PSORIASIS TREATMENT IN PEDIATRIC AGE – PART I: TOPICAL TREATMENT. 2011;69(1):25–31.
22. Antonijević MD, Mg O’hagan B. Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology Dovepress Can emollients of similar composition be assumed to be therapeutically equivalent: a comparison of skin occlusivity and emulsion microstructure. Clin Cosmet Investig Dermatol [Internet]. 2018;11–461. Available from: <http://dx.doi.org/10.2147/CCID.S176943>
23. Nakamura M, Farahnik B, Bhutani T. Recent advances in phototherapy for psoriasis. F1000Research. 2016;5(0):1684.
24. Teixeira AI, Filipe PL. Artigo de Revisão Protocolos de Fototerapia no Tratamento da Psoríase Phototherapy Protocols used in the Treatment of Psoriasis Artigo de Revisão. 2016;74(November):355–62.
25. Infarmed. Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto. Legis Farm Compil [Internet]. 2006;1–257. Available from: http://www.infarmed.pt/documents/15786/1068535/035-E_DL_176_2006_11ALT/d2ae048e-547e-4c5c-873e-b41004b9027f
26. GBIF | Global Biodiversity Information Facility [Internet]. Available from: <https://www.gbif.org/>
27. Estructura-del-acemanano- [Internet]. Available from: https://www.researchgate.net/figure/Figura-4-Estructura-del-acemanano-AVMP_fig1_266794629
28. Journal of Veterinary. 2018 [Internet]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6295987/figure/j_jvetres-2018-0044_fig_001/
29. Freitas VS, Rodrigues ;, Gaspi ; Propriedades farmacológicas da *Aloe vera* (L.) Burm. f [Internet]. Vol. 16, Rev. Bras. Pl. Med. 2014 [cited 2019 May 1]. Available from:

<http://www.scielo.br/pdf/rbpm/v16n2/20.pdf>

30. El-Gammal A, Di Nardo V, Daaboul F, Tchernev G, Wollina U, Lotti J, et al. Is There a Place for Local Natural Treatment of Psoriasis? the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License (CC BY-NC 4.0). *Maced J Med Sci* [Internet]. 2018 [cited 2019 Apr 14];6(5):1857–9655. Available from: <https://doi.org/10.3889/oamjms.2018.106>
31. Hekmatpou D. The Effect of *Aloe Vera* Clinical Trials on Prevention and Healing of Skin Wound : A Systematic Review. 2019;44(1).
32. Ahmad S. *Aloe vera* extract in a hydrophilic cream for the management of psoriasis. A placebo-controlled, double-blind study. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 1995;5(1):S146.
33. Choonhakarn C, Busaracome P, Sripanidkulchai B, Sarakarn P. A prospective, randomized clinical trial comparing topical *Aloe vera* with 0.1% triamcinolone acetonide in mild to moderate plaque psoriasis. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2010;24(2):168–72.
34. *Capsicum frutescens* [Internet]. World Crops Database. Available from: <https://world-crops.com/chili-pepper-capsicum-frutescens/>
35. Afolayan AJ. Comparative Quantitative Study on Phytochemical Contents and Antioxidant Activities of *Capsicum annuum L.* and *Capsicum frutescens L.* 2019;2019.
36. Norton SA, Huachuca F. S PECIAL ARTICLE Useful plants of dermatology . V . *Capsicum and capsaicin*. 1912;626–8.
37. Reuter J, Wölfl U, Weckesser S, Schempp C. Which plant for which skin disease ? Part 1 : Atopic dermatitis , psoriasis , acne , condyloma and herpes simplex. 2010;2010(Band 8):788–96.
38. Bylka W, Znajdek-awizeń P, Studzińska-sroka E, Brzezińska M. *Centella asiatica* in cosmetology. 2013;46–9.
39. OuYang Q, Pan Y, Luo H, Xuan C, Liu J, Liu J. MAD ointment ameliorates Imiquimod-induced psoriasiform dermatitis by inhibiting the IL-23/IL-17 axis in mice. *Int Immunopharmacol* [Internet]. 2016 Oct [cited 2019 Apr 9];39:369–76. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1567576916303319>
40. Robinson KP, Chan JJ. Colchicine in dermatology: A review. *Australas J Dermatol*. 2018;59(4):278–85.
41. *Curcuma longa L.* [Internet]. Available from: <https://www.walmart.com/ip/Turmeric-Roots-Curcuma-longa-Organic-Whole-Fresh-Tumeric-Raw-1-Lb/143765851>
42. Bahraini P, Rajabi M, Mansouri P, Sarafian G, Chalangari R, Azizian Z. Turmeric tonic as a treatment in scalp psoriasis: A randomized placebo-control clinical trial. *J Cosmet Dermatol*. 2018;17(3):461–6.
43. G. S, M. A, P. M, J. A, K. R, M. R. Topical turmeric microemulgel in the management of plaque psoriasis; a clinical evaluation. *Iran J Pharm Res* [Internet]. 2015;14(3):865–76. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L604904998>
44. Dawid-pać R. Medicinal plants used in treatment of inflammatory skin diseases.

- 2013;170–7.
45. Barnes J, Anderson LA, Phillipson JD. St John's wort (*Hypericum perforatum* L.): a review of its chemistry, pharmacology and clinical properties . J Pharm Pharmacol. 2001;53(5):583–600.
 46. Najafizadeh P, Hashemian F, Mansouri P, Farshi S, Surmaghi MS, Chalangari R. The evaluation of the clinical effect of topical St Johns wort (*Hypericum perforatum* L.) in plaque type psoriasis vulgaris: a pilot study. Australas J Dermatol [Internet]. 2012 May [cited 2019 Apr 27];53(2):131–5. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1440-0960.2012.00877.x>
 47. *Indigo Naturalis* [Internet]. Available from: <https://www.eastearthtradewinds.com/bulk-herbs/indigo-naturalis->
 48. Nguyen T, Marcelo P, Gontier E, Dauwe R. Phytochemistry Metabolic markers for the yield of lipophilic indole alkaloids in dried woad leaves (*Isatis tinctoria* L .). 2019;163(November 2018):89–98.
 49. Chang H-N, Huang S-T, Yeh Y-C, Wang H-S, Wang T-H, Wu Y-H, et al. *Indigo naturalis* and its component tryptanthrin exert anti-angiogenic effect by arresting cell cycle and inhibiting Akt and FAK signaling in human vascular endothelial cells. J Ethnopharmacol [Internet]. 2015 Nov [cited 2019 Apr 9];174:474–81. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0378874115301173>
 50. Yan Y, Liu W, Andres P, Pernin C, Chantalat L, Briantais P, et al. Exploratory Clinical Trial to Evaluate the Efficacy of a Topical Traditional Chinese Herbal Medicine in Psoriasis Vulgaris. 2015 [cited 2019 May 6]; Available from: <http://dx.doi.org/10.1155/2015/719641>
 51. Lin YK, See LC, Huang YH, Chang YC, Tsou TC, Lin TY, et al. Efficacy and safety of *Indigo naturalis* extract in oil (Lindioil) in treating nail psoriasis: A randomized, observer-blind, vehicle-controlled trial. Phytomedicine [Internet]. 2014;21(7):1015–20. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.phymed.2014.02.013>
 52. Y.-K. L, C.-J. C, Y.-C. C, W.-R. W, S.-C. C, J.-H.S. P. Clinical assessment of patients with recalcitrant psoriasis in a randomized, observer-blind, vehicle-controlled trial using *Indigo naturalis*. Arch Dermatol [Internet]. 2008;144(11):1457–64. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L352719033%0Ahttp://archderm.ama-assn.org/cgi/reprint/144/11/1457%0Ahttp://dx.doi.org/10.1001/archderm.144.11.1457>
 53. Zou K, Li Z, Zhang Y, Zhang H, Li B, Zhu W, et al. Advances in the study of berberine and its derivatives : a focus on anti-inflammatory and anti- tumor effects in the digestive system. 2017;157–67.
 54. Wang S, Liu Q, Zhang Y, Liu K, Yu P, Liu K, et al. Suppression of growth , migration and invasion of highly-metastatic human breast cancer cells by berbamine and its molecular mechanisms of action. 2009;15:1–15.
 55. Bernstein S, Donsky H, Gulliver W, Hamilton D, Nobel S, Norman R. Treatment of mild to moderate psoriasis with Reli  va, a *Mahonia aquifolium* extract - A double-blind, placebo-controlled study. Am J Ther. 2006;13(2):121–6.
 56. Moy L, Lake EP, Swan J. Review of the E cacy and Safety of Topical. 2018;11(12):42–7.

57. Seeds for Africa [Internet]. Available from:
<https://www.seedsforafrica.co.za/products/nigella-sativa-black-cumin-black-caraway-medicinal-plant-20-seeds>
58. Khan A, Tania M, Fu S, Fu J. *Thymoquinone* , as an anticancer molecule : from basic research to clinical investigation. 2017;8(31):51907–19.
59. Eid AM, Elmarzugi NA, Ayyash LMA, Sawafta MN, Daana HI. A Review on the Cosmeceutical and External Applications of *Nigella sativa*. 2017;2017.
60. Adeyemi OO, Okpo SO, Ogunti OO. Analgesic and anti-inflammatory effects of the aqueous extract of leaves of *Persea americana* Mill (Lauraceae). *Fitoterapia*. 2002;73(5):375–80.
61. Pedreschi R, Uarrota V, Fuentealba C, Alvaro JE, Olmedo P, Defilippi BG, et al. Primary metabolism in avocado fruit. *Front Plant Sci*. 2019;10(June).